Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Complements für das Zustandekommen des anaphylaktischen Anfalles.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe,

einer

hohen medizinischen Fakultät zu Greifswald

vorgelegt von

Friedrich Karl Georg Loeffler
approb. Arzt aus Berlin.

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO
FEB 23 1912
UNIVERSITY OF TORONTO

Jena,
Gustav Fischer.
1910.

Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Complements für das Zustandekommen des anaphylaktischen Anfalles.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe,

einer

hohen medizinischen Fakultät zu Greifswald

vorgelegt von

Friedrich Karl Georg Loeffler
approb. Arzt aus Berlin.

Jena,
Gustav Fischer.
1910.

Eingereicht am 4. August 1910.

Gedruckt mit Genehmigung der hohen medizinischen Fakultät der Königlichen Universität Greifswald.

Dekan: Professor Dr. Ernst Schultze.

Referent: Professor Dr. Römer.

Meinem lieben Vater.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154012_0116

Auf dem weiten und interessanten Gebiet der Immunitätsforschung hat in den letzten Jahren das so wunderbare Phänomen der „Anaphylaxie“ die Forscher besonders angezogen und zu angestrengter Arbeit angespornt. Alle haben sich bemüht, experimentell sowohl wie theoretisch dieses Phänomen zu erklären. Wenn es auch noch nicht gelungen ist, das Wesen der Anaphylaxie durchaus klarzustellen, so haben doch viele dazu beigetragen, durch scharfe Beobachtungen den Symptomenkomplex des Krankheitsbildes der Anaphylaxie zu bereichern und der Forschung immer neue Wege zu weisen. Wie es aber leider bei allen neuen Problemen der Fall ist, so hat man auch hier versucht, durch neukonstruierte Vorgänge dieses Phänomen zu erklären, anstatt zu versuchen, es an Altes, schon Bekanntes und als richtig Befundenes anzureihen. Es wurden dann eine große Menge neuer Namen eingeführt, die wohl nicht gerade zur Klärung der Frage des Zustandekommens der Anaphylaxie beigetragen haben, sondern vielmehr im Gegenteil sie nur noch komplizierter gestaltet haben. Jeder Forscher, der selbständig auf diesem Gebiete gearbeitet hat, hat sich veranlaßt gesehen, eine eigene Theorie über das Wesen und die Entstehung der Anaphylaxie aufzustellen. Ich will später nur 4 der im wesentlichen in Betracht kommenden Theorien anführen. Vorher jedoch möchte ich versuchen, einen kurzen Ueberblick über die Entdeckung, die Symptome und das Zustandekommen der Anaphylaxie zu geben.

Unter Anaphylaxie oder Serumüberempfindlichkeit verstehen wir eine Reaktion des menschlichen oder tierischen Körpers nach wiederholter Injektion eines artfremden Eiweißstoffes. Der erste, der den Ausdruck „Ueberempfindlichkeit“

in dem für uns gültigen Begriffssinn gebraucht hat, war v. Behring, der bereits im Jahre 1893 auf die spezifische Zuneigung der Gewebszellen zu bestimmten Toxinen hingewiesen hat. Aber schon vor v. Behring hat Magendie im Jahre 1839 experimentell ermittelt, daß Kaninchen, die eine zweimalige intravenöse Injektion von Eiweiß ohne Schaden ertragen hatten, bei einer weiteren nach einer Reihe von Tagen ausgeführten Injektion sofort erlagen. Eine praktisch äußerst wichtige Form von spezifischer Ueberempfindlichkeit stellte die von Robert Koch entdeckte Tuberkulinreaktion dar. Richet hat durch seine Arbeiten die Lehre von der Ueberempfindlichkeit wesentlich gefördert. 1902 konnten Portier und Richet zeigen, daß Hunde bei wiederholter Einspritzung von Aktiniengift nach wesentlich geringeren Dosen und in kürzerer Zeit starben als bei der ersten Einspritzung. Sie bezeichneten diese Eigenschaft des Aktiniengiftes, die Sensibilität zu steigern, als „Anaphylaxie". Und weiter wies Richet nach, daß eine bestimmte Substanz des Aktiniengiftes die Ursache der anaphylaktischen Wirkung wäre. Was nun die weitere Erforschung der Serumüberempfindlichkeit betrifft, so sind es in erster Linie die Beobachtungen von Arthus und Theobald Smith, die eine ganz besondere Bedeutung beanspruchen. Sie sind in der ganzen Literatur als Arthussches und Theobald Smithsches Phänomen bekannt. Arthus beobachtete, daß Kaninchen, denen er mehrmals in gewissen Zeitabständen normales Pferdeserum injizierte, gegenüber dem Pferdeserum, das sie anfangs anstandslos vertrugen, immer empfindlicher wurden und an Oedemen und an schweren Hautinfiltrationen mit Nekrosen erkrankten, ja schließlich einer intravenösen Injektion von wenigen Kubikzentimetern sogar prompt erlagen. Er erkannte ganz richtig, daß der Tod der Tiere nicht etwa durch die Größe der Serumdosis herbeigeführt wurde, sondern dadurch, daß zwischen der ersten und zweiten Einspritzung ein gewisser größerer Zwischenraum lag.

Eine weitere Grundlage der experimentellen Erforschung der Anaphylaxie lieferte die Beobachtung Theobald Smiths, daß Meerschweinchen, die früher zur Wertbestimmung von Diphtherieheilserum gedient hatten und hierbei scheinbar ohne Schaden geblieben waren, akut eingingen, oder schwer er-

krankten, wenn ihnen einige Zeit später normales Pferdeserum injiziert wurde. Otto gelangte bei einem Versuch, dies merkwürdige Phänomen zu erklären, zu dem Ergebnis, daß es sich hierbei um eine Serumüberempfindlichkeit höchsten Grades handele. Zahlreiche Arbeiten folgten nun, die durch experimentelle Studien der Serumüberempfindlichkeit die Kenntnisse von diesem Phänomen bereichert haben. Genannt seien nur folgende Autoren: Besredka, Nicolle, Gay und Southard, Rosenau und Anderson, Richet, Otto, Friedemann, Friedberger, Kraus, Doerr u. a.

Wenden wir uns nun der experimentellen Erzeugung des anaphylaktischen Zustandes beim Tiere zu, so ist zu bemerken, daß das Hauptversuchstier das Meerschweinchen ist. Zwei Bedingungen setzt der Tierversuch voraus:

1) Das Tier muß normal sein, d. h. es muß von gesunden Eltern abstammen und darf nach der ersten Injektion keine krankhaften Erscheinungen erkennen lassen.

2) Das Serum zur Injektion muß normales Pferdeserum sein.

Die Einspritzung kann erfolgen: subkutan, intraperitoneal, intravenös, intracraniell, intracardial, und zwar entspricht die Reihenfolge der hier angeführten Injektionsorte der Wirkungsfähigkeit derart, daß sich durch die subkutane Injektion weniger sicher und rascher der anaphylaktische Anfall auslösen läßt, als durch die intraperitoneale, am sichersten und schnellsten aber durch die intracranielle und intracardiale Injektion.

Spritzt man einem Meerschweinchen ca. 0,1 ccm eines normalen Pferdeserums in die Bauchhöhle, und macht nach ca. 3 Wochen eine zweite Injektion von 5 ccm normalen Pferdeserums, so beobachtet man an dem Tier folgende eigentümliche Symptome: Einige Minuten nach der Reinjektion beginnt es unruhig zu werden, die Haare werden struppig, es knabbert sich an den Pfoten, kratzt sich an der Nase, als wenn es hier einen starken Juckreiz empfände. Dann beginnt das Tier stark unruhig zu werden, legt sich bald hier- bald dorthin im Käfig, bis es endlich ermattet liegen bleibt. Sucht man es aufzurichten, so fällt es wieder um. Es erfolgt mitunter auch Erbrechen, Abgang von Kot und Urin, stoßweiße auftretende Krampfanfälle, Beschleunigung der Atmung und

Herztätigkeit, schließlich der Tod durch Atmungslähmung. Ist bei der Reinjektion die Serumdosis nicht groß genug, so zeigen die Tiere zwar typische Anaphylaxiesymptome, erholen sich aber bald wieder und zeigen am nächsten Tage normales Aussehen. Lewis fand bei der Subkutaninjektion Symptome, die dem Arthusschen Phänomen sehr ähnlich waren. Die akuten Symptome waren geringer oder fehlten gänzlich. Nach 24 Stunden war das Tier deutlich krank und zeigte ein lokales Oedem an der Reinjektionsstelle. Dieses Oedem kann fortschreiten, das Tier am 2. oder 3. Tage töten, oder aber zu ausgedehnten kutanen oder subkutanen Nekrosen führen. Pfeiffer und Braun entdeckten ein sehr wichtiges Symptom, nämlich den Temperatursturz, der sich bei jedem anaphylaktischen Anfall nachweisen läßt, selbst da, wo alle anderen Symptome fehlen. Es ist sogar der Temperaturabsturz das wichtigste Zeichen auch für die Schwere des Anfalles.

Während nun von den meisten Autoren Sektionsbefunde nicht angegeben wurden, so haben doch Gay und Southard einige pathologisch-anatomische Befunde erhoben: multiple Hämorrhagien im Magen, Coecum, Herz und Lunge, mikroskopisch fettige Degeneration der Kapillarendothelien und umschriebene Herde vor fettiger Degeneration im Herzmuskel, in der willkürlichen Muskulatur, in den peripheren Nerven und in den Magenepithelien. Der typische Sektionsbefund eines im anaphylaktischen Anfall gestorbenen Meerschweinchens ist die Lungenblähung.

Zum Zustandekommen der Anaphylaxie sind zwei Injektionen nötig, die erste versetzt das Tier in den anaphylaktischen Zustand, die zweite erzeugt den anaphylaktischen Anfall. Aus diesem Grunde soll nach Besredka das Serum zwei Eigenschaften besitzen, die erste, die den Tierkörper anaphylaktisch macht, nennt man die „sensibilisierende oder anaphylaktisierende", die andere die „toxische" Eigenschaft. Eine Differenzierung beider Eigenschaften war Besredka durch die verschiedene Thermostabilität beider Komponenten möglich.

Was nun die anaphylaktisierende Eigenschaft des normalen Pferdeserums betrifft, so genügt eine einmalige Einspritzung mit einer beliebigen Dosis Pferdeserum, nach Rosenau und

Anderson schon von 0,000001 ccm, um das Tier anaphylaktisch zu machen.

Die Wirkung der toxischen Eigenschaft des Pferdeserums hat nach Besredka verschiedene Stufen, die von dem Alter des Serums abhängen. Hypertoxisch ist das Serum am Tage der Blutentnahme, toxisch in stärkerem Grade bis zum 10. Tage; von da ab nimmt die Toxizität langsam ab.

Nachdem ich die Symptome und die Entstehung der Anaphylaxie wiederzugeben versucht habe, will ich jetzt einige von den Theorien, die dieses Phänomen der Anaphylaxie erklären sollen, anführen. Von Interesse sind hauptsächlich vier Theorien:

1. Theorie: Gay und Southard.

Diese Forscher behaupten, daß bei der ersten Injektion nicht alles Eiweiß im Körper assimiliert werde, sondern ein Rest, das „Anaphylaktin", im Körper zurückbleibe. Dieser Rest übe einen Reiz auf die Zellen aus und bewirke, daß ihre Affinität zu dem Eiweiß der zweiten Injektion gesteigert würde. Diese Vereinigung des Anaphylaktins mit dem Eiweiß der zweiten Injektion rufe den anaphylaktischen Shock hervor.

2. Theorie: Richet.

Durch einen im Serum enthaltenen Körper, das „Kongestin", werde durch die Erstinjektion im Tierkörper das „Toxogenin" erzeugt. Kommt nun dieses Toxogenin mit dem Kongestin der zweiten Injektion in Berührung, so wird das „Apotoxin" gebildet. Dieses ist ein starkes Nervengift, das den anaphylaktischen Anfall auslöst.

3. Theorie: Besredka.

Dieser Forscher nimmt zwei Substanzen im Eiweiß an. Bei der ersten Injektion wird durch das „Sensibilisinogen" im Tierkörper das „Sensibilisin" gebildet, das zum Teil im Blute kreist, zum Teil an Zellen gebunden ist. Bei der zweiten Injektion tritt die zweite Substanz des Eiweißes in Wirkung, das „Antisensibilisin". Dieses Antisensibilisin vereinigt sich mit dem Sensibilisin innerhalb lebenswichtiger Zellen und ruft so den Anfall hervor. Diese Anschauung erscheint etwas gesucht. Es ist doch sehr sonderbar, daß im Eiweiß zwei Körper vorhanden sein sollen, die sich nur durch die Thermo-

stabilität unterscheiden, von denen der eine anaphylaktisch macht, der andere den Anfall auslöst.

Diese Theorien haben das Wesen der Serumüberempfindlichkeit in keiner Weise geklärt. Friedberger hat nun die Ansicht ausgesprochen, es müsse sich die Erscheinung der Anaphylaxie mit anderen uns längst bekannten Immunitätsproblemen und deren Theorien in Verbindung bringen lassen.

Friedberger hat auf Grund seiner Befunde die Anaphylaxie mit der Präzipitation in vitro in Zusammenhang gebracht und mit Hilfe der Ehrlichschen Seitenkettentheorie eine Erklärung dafür gegeben.

4. Theorie: Friedberger.

Nach Friedberger bedarf es einer einmaligen Injektion von minimalen Mengen eines Pferdeserums, um die Zellen im Tierkörper zu veranlassen, Rezeptoren zu bilden, die das fremdartige Eiweiß aufnehmen. Da nun die Menge des fremdartigen Eiweißes gering ist, so werden zu seiner Bindung nur wenig Rezeptoren abgestoßen. Die anderen Rezeptoren bleiben als „sessile" Rezeptoren an der Zelle haften. Wird nun eine zweite Injektion vorgenommen, so nehmen die sessilen Rezeptoren das Eiweiß auf und leiten es direkt in die Zelle über. Es besteht also eine völlige Identität zwischen Präzipitation und Anaphylaxie und wir dürfen wohl annehmen, daß beide Prozesse verschiedene Erscheinungsformen ein und desselben Prinzips darstellen. Im Gegensatz zu den meisten Immunitätsreaktionen, die fast ausschließlich in vitro studiert worden sind und bei denen gerade die Reagenzglasversuche so wesentlich zur Klärung beigetragen haben, ist das Anaphylaxiesymptom nur in vivo analysiert worden. Friedberger hat in Gemeinschaft mit Moreschi vor 2 Jahren ein Phänomen in vitro zuerst beobachtet und mit Bezzola zusammen näher studiert, das mit dem anaphylaktischen Prozesse im tierischen Organismus gewisse Aehnlichkeiten besitzt. Es ist das die Hämolysebeschleunigung und -verstärkung durch ein gegen den Ambozeptor gerichtetes spezifisches Antieiweißserum.

Die Hämolysebeschleunigung und -verstärkung tritt nur ein, wenn Eiweiß und Antieiweiß in der Zelle sich vereinigen,

sie bleibt aus, wenn die Vereinigung von Eiweiß und Antieiweiß in der Zwischenflüssigkeit stattfindet. Die Anaphylaxie ist nach Friedberger „eine durch die eigentümlichen quantitativen Verhältnisse und die besondere Lokalisation des Antikörpers bedingte eigentümliche Form der Eiweiß-Antieiweißreaktion in vivo". Bei der Eiweiß-Antieiweißreaktion im Reagenzglas kommen zwei Phänomene in Betracht:

1) die eigentliche Präzipitation, die sichtbare Niederschlagsbildung, die jedoch nur bei geeigneten Mengenverhältnissen in Erscheinung tritt;

2) die Komplementverankerung in Gegenwart eines entsprechenden Normalserums, die wir mit weit empfindlicheren Methoden nachweisen können.

Friedberger warf nun die Frage auf, ob die Komplementverankerung als Folge der Eiweiß-Antieiweißbindung bei der Reaktion im Organismus, d. h. bei der Anaphylaxie, eine Rolle spiele. Bei einer Reihe von Versuchen, die er an Kaninchen vornahm, konnte er feststellen, daß nach der Reinjektion oder dem Ausbruch der anaphylaktischen Symptome beim aktiv präparierten Tiere eine ganz bedeutende Abnahme des Komplements eintritt, die wenigstens 20 Minuten anhält. Eine Abnahme des Komplements beinahe bis zum völligen Schwund konnte Friedberger bei passiv anaphylaktisierten Tieren feststellen. Friedberger legte sich nun die Frage vor, ob der Komplementschwund an sich die Anaphylaxie bedinge. Aber weder durch vorherige noch durch nachherige Zuführung von Komplement ließ sich die Anaphylaxie verhindern. Es mußte also das Komplement eine andere Rolle bei der Hervorrufung der Anaphylaxie spielen. Friedberger nahm an, daß das Komplement erst die Vereinigung des Eiweiß-Antieiweißes bewirkt und dadurch die Vergiftung des Tieres unter den charakteristischen Symptomen hervorruft. Wollte Friedberger die Richtigkeit dieser seiner Annahme bestätigen, so mußte er nachweisen, daß durch das vorherige Beseitigen des Komplements bezw. durch die Verhinderung seiner bindenden Wirkung das Auftreten der anaphylaktischen Erscheinungen sich verhindern lassen muß. Mittel, das Komplement im Organismus zum Schwinden zu bringen, waren nicht bekannt. Man wußte aber, daß es

in vitro möglich war, die Komplementbindung zu verhindern durch den von Ehrlich und Morgenroth angegebenen Kältetrennungsversuch, dann durch Bariumchlorid nach v. Dungern und Coca, besonders aber durch hypertonische Salzlösung, wie das Nolf, Merkel, Ehrlich und Sachs, vor allem aber Hektoen und Rüdiger, Manwaring gezeigt haben. Friedberger versuchte deshalb durch Einspritzung hypertonischer Kochsalzlösungen eine ähnliche Hypertonie im Organismus hervorzurufen wie im Reagenzglas. Nach Ueberwindung mancherlei Schwierigkeiten gelang es Friedberger, durch langsame, 1—1½ Minuten dauernde Einspritzung von 1 ccm Salzlösung in die Jugularis (Mengen von weniger als 1 ccm konzentrierter Salzlösung wurden bis auf 1 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt) den tierischen Organismus hypertonisch zu machen. Derartig vorbehandelte Tiere zeigten bei der Reinjektion des artfremden Eiweißes wohl noch eine Reihe von anaphylaktischen Symptomen, aber sie gingen nicht wie die Kontrolltiere durch den anaphylaktischen Anfall zugrunde. Friedberger schloß daraus, daß in der durch die Hypertonie des Blutes bedingten verminderten Komplementwirkung die Ursache des Ueberlebens der Tiere zu suchen sei. Die Tatsache, daß zwar der anaphylaktische Tod, nicht aber die anaphylaktischen Symptome verhindert wurden, spricht nicht für die bedingungslose Richtigkeit der Friedbergerschen Auffassung. Jedenfalls ist durch den Friedbergerschen Versuch die Beteiligung des Komplements an dem Zustandekommen des anaphylaktischen Anfalls noch nicht einwandsfrei bewiesen. Um also die so wichtige Rolle, die das Komplement bei dem Zustandekommen der Anaphylaxie spielen soll, zu erweisen, mußte eine andere Versuchsanordnung gefunden werden, bei der jede Mitwirkung des Komplements mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Wie schon oben erwähnt, sind für die Ausschaltung des Komplements in vitro die verschiedensten Mittel und Wege bekannt, nicht aber für die Ausschaltung im Tierkörper. Friedberger hat den Kochsalzversuch auf den Tierkörper übertragen, es ist ihm aber nicht gelungen, den anaphylaktischen Anfall voll und ganz zu verhindern. Der typische Temperatursturz war zu der Zeit noch nicht bekannt; sicherlich

hätte dieser dann Friedberger die Schwere der Anaphylaxie gezeigt.

Wir sehen also, daß nur Versuche gemacht sind, die Verankerung des Komplements zu hindern, nicht aber auf andere Weise das Komplement außer Wirkung zu setzen, z. B. durch vollständige Beseitigung desselben.

Wir wissen, daß zu jedem hämolytischen Versuch unbedingt das Komplement erforderlich ist.

Machen wir in vitro einen hämolytischen Versuch, so brauchen wir dazu

1) Blutkörperchen,

2) den wirksamen Ambozeptor,

3) frisches, aus dem Blute eines Tieres gewonnenes Komplement.

Durch Zusatz des inaktivierten wirksamen Ambozeptors zu den Blutkörperchen wird keine Hämolyse herbeigeführt. Spritzen wir dagegen eine Mischung von Blutkörperchen und inaktiviertem Ambozeptor einem Tiere ein, sei es in die Blutbahn, sei es in die Bauchhöhle, so erfolgt prompt die Hämolyse der Blutkörperchen, weil das dazu nötige Komplement von dem injizierten Tiere geliefert wird. Das Komplement des injizierten Tieres wird daher durch Einspritzung einer Mischung von Blutkörperchen + inaktiviertem Ambozeptor in Anspruch genommen, d. h. verbraucht.

Ich habe mir nun die Frage vorgelegt, ob es möglich sei, auf diesem Wege, nämlich durch intraperitoneale Injektion eines Blutkörperchen-Ambozeptorgemisches, auch wirklich sämtliches Komplement zu binden. Wenn ja, dann mußte es möglich sein, durch eine entsprechende Vorbehandlung die Tiere vor dem anaphylaktischen Anfall vollständig zu bewahren und damit die von Friedberger postulierte Bedeutung des Komplementes für das Zustandekommen des anaphylaktischen Anfalles einwandsfrei zu beweisen.

Es ist nichts Sicheres darüber bekannt, ob das Komplement nur im Blute kreist, ob es in Organsäften vorhanden ist, ob es im Momente des Bedarfes lokal reichlich gebildet wird und dann erst reichlicher in das Blut übertritt. Ueber alle diese Punkte hätten vorher eingehende Untersuchungen angestellt werden müssen. Nun ist es aber, wie früher dar-

gelegt, bekannt, daß der anaphylaktische Anfall am schnellsten und sichersten ausgelöst wird durch die Einspritzung des Antigens in das Gehirn, dann auch durch Einspritzung desselben in die Blutbahn und in die Bauchhöhle, weniger sicher und langsamer von der Subcutis aus. Der Ort der Einspritzung des Antigens ist somit unzweifelhaft von großer Bedeutung. Man muß jedenfalls annehmen, daß das Antigen überall gewisse Mengen von Komplement vorfindet, die es zu verbrauchen vermag. Wenn es sich darum handelt, größere Mengen eines Gemisches von Blutkörperchen und Ambozeptor einzuspritzen, um das Komplement lokal zu verbrauchen, so erschien es wenig aussichtsvoll, das Gehirn als Einspritzungsort zu wählen. Ebenso war es wenig wahrscheinlich, daß die Tiere die Injektion größerer Mengen des Gemisches in die Blutbahn vertragen würden. Auch die Einspritzung in die Subcutis erschien wenig geeignet, weil die Auslösung des anaphylaktischen Anfalles von dieser aus zu langsam und unsicher erfolgt. Geeignet allein erschien die Bauchhöhle, in die man größere Flüssigkeitsmengen, 10—15 ccm, sehr wohl einspritzen kann und von der aus die Auslösung des anaphylaktischen Anfalls prompt zu erzielen ist.

Ich habe deshalb versucht, experimentell zu ermitteln, ob es möglich ist, die reichlichen in der Bauchhöhle des Meerschweinchens vorhandenen Komplementmengen durch intraperitoneale Einspritzung von Mischungen von Blutkörperchen und dazu gehörigem inaktivierten Ambozeptor vollständig zum Verschwinden zu bringen.

Als Versuchstier diente das Meerschweinchen. Die Blutkörperchen wurden vom Hammel gewonnen und durften nur einen Tag alt sein, der Ambozeptor von mit Hammelblutkörperchen vorbehandelten Kaninchen. Der Titer des Ambozeptors betrug 1:1000. Es wurde systematisch vorgegangen, und zwar wurde angefangen mit 1 ccm 5-proz. Hammelblutkörperchen + 0,001 ccm Ambozeptor. Das Gemisch von Blutkörperchen und Ambozeptor wurde vor jeder Injektion 10 Minuten in den Brutschrank von 37° gestellt. Anfangs alle 10 Minuten, später jede Viertelstunde bis 1 Stunde nach der Injektion wurde mittels einer Kapillare eine Probe der Bauchhöhle entnommen und mikroskopisch im hängenden Tropfen auf Hämolyse untersucht. Schon bei den ersten Ver-

suchen machte sich ein Umstand sehr störend bemerkbar, nämlich die große Aehnlichkeit der Hammelblutkörperchen und der Blutkörperchen des Meerschweinchens. Bei der Probeentnahme aus der Bauchhöhle können sehr leicht Blutkörperchen des Versuchstieres in die Kapillare gelangen. Man ist nicht in der Lage, zu entscheiden, ob die in der entnommenen Bauchhöhlenflüssigkeit gesehenen Blutkörperchen vom Meerschweinchen herstammen oder von den eingespritzten Hammelblutkörperchen, d. h. ob eine vollständige Hämolyse der letzteren eingetreten war oder nicht. Dieser störende Umstand veranlaßte mich, an Stelle der Kombination Hammelblutkörperchen-Hammelblutambozeptor die Kombination Hühnerblutkörperchen-Hühnerblutambozeptor für die Komplementbindung zu versuchen, da die Hühnerblutkörperchen als Vogelblutkörperchen durch ihre Größe, Form und Kern vollkommen verschieden sind von den Meerschweinchenblutkörperchen. Der Titer des mir zur Verfügung stehenden Hühnerblutambozeptors war freilich nur niedrig, 1:200, aber immerhin doch für die orientierenden Versuche verwendbar. Gleich der erste Versuch ergab, daß es mit Leichtigkeit gelang, in den aus der Bauchhöhle des behandelten Tieres entnommenen Proben festzustellen, ob Hämolyse eingetreten und ob dieselbe vollkommen oder unvollkommen war. Die Ergebnisse der Versuche habe ich in folgenden Tabellen zusammengestellt.

I.

Meerschweinchen No. 1, ♂, Gew. 400 g.

15. VI. 1910	Injekt.	Menge	Hämolyse
	12^{25}	1 ccm 5-pr. Hühn.-	—
	12^{85}	Blutk. + 0,005 Ambozeptor	+

II.

Meerschweinchen No. 2, ♂, Gew. 420 g.

15. VI. 1910	Injekt.	Menge	Hämolyse
	3^{47}	2 ccm 5-pr. Blutk.	—
	3^{57}	+ 0,005 Amboz.	—
	4^{7}		+

III.

Meerschweinchen No. 3, ♂, Gew. 400 g.

16. VI. 1910	Injekt.	Menge	Hämolyse
	4^{5}	3 ccm 5-pr. Blutk.	—
	4^{15}	+ 0,005 Amboz.	—
	4^{25}		—
	4^{35}		+

IV.

Meerschweinchen No. 4, ♂, Gew. 420 g.

17. VI. 1910	Injekt.	Menge	Hämolyse
	10^{53}	4 ccm 5-pr. Blutk.	—
	11^{3}	+ 0,005 Amboz.	—
	11^{13}		—
	11^{23}		—
	11^{33}		—
	11^{43}		—
	11^{53}		—

V.

Meerschweinchen No. 5, ♂, Gew. 350 g.

17. VI. 1910	Injekt.	Menge	Hämolyse
	4^{20}	4 ccm 5-proz. H.-	—
	4^{30}	Blutk. + 0,01	—
	4^{40}	Ambozeptor ip.	—

VI.

Meerschweinchen No. 6, ♀, Gew. 400 g.

18. VI. 1910	Injekt.	Menge	Hämolyse
	10^{20}	4 ccm 10-pr. H.-	—
	10^{30}	Blutk. + 0,01	—
	10^{40}	Ambozeptor ip.	—
	10^{50}		—
	11^{00}		—
	11^{10}		—
	11^{20}		—

VII.

Meerschweinchen No. 7, ♂, Gew. 350 g.

18. VI. 1910	Injekt.	Menge	Hämolyse
	11^{45}	4 ccm 10-pr. Blutk.	—
	11^{55}	+ 0,02 Amboz. ip.	—
	12^{5}		—
	12^{15}		—
	12^{30}		—
	12^{40}		—

VIII.

Meerschweinchen No. 8, ♂, Gew. 420 g.

19. VI. 1910	Injekt.	Menge	Hämolyse
	10^{35}	4 ccm 10-pr. Blutk.	—
	10^{50}	+ 0,05 Amboz. ip.	—
	11^{5}		—
	11^{20}		—
	11^{35}		—

IX.

Meerschweinchen No. 9, ♂, Gew. 400 g.

20. VI. 1910	Injekt.	Menge	Hämolyse
	10^{45}	4 ccm 10-pr. Blutk.	—
	11^{00}	+ 0,1 Amboz. ip.	—
	11^{15}		—
	11^{30}		—
	11^{45}		+

X.

Meerschweinchen No. 10, ♂, Gew. 450 g.

20. VI. 1910	Injekt.	Menge	Hämolyse
	12^{20}	6 ccm 10-pr. Blutk.	—
	12^{35}	+ 0,11 Amboz. ip.	—
	12^{50}		—
	1^{05}		—
	1^{20}		—

XI.

Meerschweinchen No. 11, ♂, Gew. 500 g.

20. VI. 1910	Injekt.	Menge	Hämolyse
	1^{25}	6 ccm 10-pr. Blutk.	—
	1^{40}	+ 0,3 Amboz. ip.	—
	1^{55}		—
	2^{10}		+

XII.

Meerschweinchen No. 12, ♂, Gew. 350 g.

21. VI. 1910	Injekt.	Menge	Hämolyse
	10^{40}	3 ccm reine Blutk.	—
	10^{55}	+ 2,0 Amboz. ip.	—
	11^{10}		—
	11^{25}		—
	11^{40}		—

XIII.

Meerschweinchen No. 13, ♀, Gew. 370 g.

21. VI. 1910	Injektion	Menge	Hämolyse
	1^{05}	3 ccm reine Blutk.	—
	1^{20}	+ 3,0 Amboz. ip.	—
	1^{35}		—
	1^{50}		—
	2^{05}		—

Wie aus den Tabellen zu ersehen ist, ergab sich, daß 4 ccm 5-proz. Hühnerblutkörperchen + 0,005 Ambozeptor innerhalb 1 Stunde nicht mehr aufgelöst wurden. Auch eine Erhöhung des Ambozeptors auf das Doppelte vermochte nicht mehr eine vollkommene Hämolyse von 4 ccm 5-proz. Hühnerblutkörperchen herbeizuführen. Demnach schien eine Menge von 4 ccm 5-proz. Hühnerblutkörperchen durch 0,01 Ambozeptor vollkommen ausreichend, um alles Komplement aus der Bauchhöhle eines Meerschweinchens zu entfernen. Da in Reagenzglasversuchen bei Gegenwart von reichlichen Mengen Komplement größere Mengen von Blutkörperchen aufgelöst werden, wenn reichlichere Mengen von Ambozeptor hinzugegeben wurden, so war es sehr wohl möglich, daß das Nichtaufgelöstwerden von Blutkörperchen im Meerschweinchenkörper bedingt sein konnte durch eine ungenügende Menge des Ambozeptors. Es wurden deshalb eine Reihe von Versuchen in Angriff genommen, bei denen eine reichliche Menge von Blutkörperchen (4 ccm 10-proz. Blutkörperchenaufschwemmung) mit steigenden Mengen von Ambozeptor (0,01, 0,02, 0,05, 0,1 ccm) gemischt einer Reihe von Meerschweinchen eingespritzt wurden. Bei diesen Versuchen ergab sich das wichtige Ergebnis, daß 0,1 ccm Ambozeptor imstande war, 4 ccm 10-proz. Hühnerblutkörperchenaufschwemmung innerhalb einer Stunde glatt zur Auflösung zu bringen, daß also viel mehr Komplement in der Bauchhöhle des Meerschweinchens vorhanden war, als es nach den ersten Versuchen den Anschein hatte. Es wurden deshalb Hühnerblutkörperchenmenge und Ambozeptor noch weiter gesteigert. 6 ccm 10-proz. Hühnerblutkörperchenaufschwemmung wurden durch 0,11 Ambozeptor nicht mehr aufgelöst, wohl aber durch 0,3 Ambozeptor. Ich nahm deshalb, um größere Flüssigkeitsmassen zu vermeiden, nunmehr reine Hühnerblutkörperchen, und zwar eine 5-fach größere Menge als die, die in dem letzten Versuch noch aufgelöst war, 3 ccm reiner Hühnerblutkörperchen, und eine 6- und 10mal größere Menge Ambozeptor, nämlich 2,0 bezw. 3,0 Ambozeptor. In keinem dieser Versuche trat nach einer Stunde eine vollständige Hämolyse ein. Es war mithin sicher, daß durch Injektion von 3 ccm reiner Hühnerblutkörperchen und bei einer sicher ausreichenden Menge von Ambozeptor das Komplement in

der Bauchhöhle des Meerschweinchens vollständig verbraucht worden war.

Es war nun weiter von dem größten Interesse, festzustellen, ob es ebenso wie durch die Kombination Hühnerblutkörperchen-Hühnerblutambozeptor so auch durch die Kombination von Hammelblutkörperchen-Hammelblutambozeptor gelingen würde, das Komplement in der Bauchhöhle des Meerschweinchens vollständig zum Verschwinden zu bringen.

Es wurde deshalb zur Einspritzung genommen eine Menge von 3 ccm reiner Hammelblutkörperchen und 1 ccm Hammelblutambozeptor vom Titer 1 : 500, eine Ambozeptormenge, die der bei dem vorherigen Versuche angewandten Hühnerblutambozeptormenge von 3 ccm entsprach, da der Hühnerblutambozeptor nur den Titer von 1 : 200, mein neu hergestellter Hammelblutambozeptor aber einen solchen von 1 : 500 hatte, mithin $2^1/_2$mal wirksamer war. Da aus den oben angeführten Gründen wegen des etwaigen Hineingelangens von Meerschweinchenblutkörperchen in die Bauchhöhlenflüssigkeit die Beurteilung des Nichteingetretenseins der Hämolyse Schwierigkeiten bot, wählte ich eine andere Versuchsanordnung, um das vollständige Verschwinden des Komplements nach der Blutkörperchen-Ambozeptorinjektion aus der Bauchhöhle des Meerschweinchens sicherzustellen.

Im Pfeifferschen Versuche wird die Auflösung der Cholerabakterien bei der Einspritzung eines Gemisches von Cholerabakterien und choleralytischem Serum in der Bauchhöhle des Meerschweinchens herbeigeführt durch das in der Bauchhöhle vorhandene Komplement.

Es ist mir nun gelungen, zu zeigen, daß das Komplement vor der Einspritzung des Cholerabakterien-Ambozeptorgemisches durch eine Einspritzung eines Hammelblutkörperchen-Ambozeptorgemisches vollständig zum Verschwinden gebracht wird, und daß infolgedessen die Cholerabakterien nicht mehr aufgelöst werden, daß sie sich vielmehr massenhaft vermehren trotz des in der Bauchhöhle vorhandenen choleralytischen Serums und schließlich das Tier töten.

Die beifolgende Tabelle illustriert den von mir gemachten Versuch. Das mit Cholerabakterien und choleralytischem Serum injizierte Tier zeigte die typische Auflösung der Cholera-

Tier A.
Meerschweinchen, ♀, Gewicht 300 g.

9^{50}	—
10^{50}	1 Oese 18-stündiger Cholerakultur in 1 ccm Bouillon + 0,002 g choleralytisches Serum ip.
	lebt und ist vollständig gesund

Tier B.
Meerschweinchen, ♀, Gewicht 300 g.

9^{50}	3 ccm Hammelblutkörperchen + 1,0 Ambozeptor ip.
10^{50}	1 Oese 18-stündiger Cholerakultur in 1 ccm Bouillon + 0,002 g choleralytisches Serum ip.
6^{0}	Tod an Cholera

Tier C.
Meerschweinchen, ♀, Gewicht 350 g.

9^{50}	—
10^{50}	1 Oese 18-stündiger Cholerakultur ip.
9^{10}	Tod an Cholera

bakterien und blieb am Leben. Das Meerschweinchen, das zuerst eine Mischung von 3 ccm reiner Hammelblutkörperchen und 1,0 ccm Hammelblutambozeptor und 1 Stunde später die gleiche Mischung von Cholerabakterien und choleralytischem Serum injiziert erhalten hatte, ging unter massenhafter Vermehrung der Cholerabakterien zugrunde, ebenso wie das Kontrolltier, das nur Cholerabakterien erhalten hatte. Wiederholungen desselben Versuches hatten stets das gleiche Ergebnis. Durch diese Versuche war somit erwiesen, daß durch eine Einspritzung einer Mischung von 3 ccm reiner Hammelblutkörperchen und 1 ccm Hammelblutambozeptor vom Titer 1 : 500 das in der Bauchhöhle eines Meerschweinchens vorhandene Komplement vollständig zum Verschwinden gebracht wird.

Diese Versuche beweisen zugleich, daß sowohl die Hämolyse wie auch die Cholerabakterienlyse durch dasselbe Komplement herbeigeführt werden.

Nachdem also erwiesen war, daß es möglich ist, das Komplement in der Bauchhöhle eines Meerschweinchens vollkommen durch Bindung an ein hämolytisches System unwirksam zu machen, konnte ich nunmehr zu der Prüfung der Frage übergehen, ob das Komplement bei dem Zustandekommen des anaphylaktischen Anfalls die ausschlaggebende Rolle spielt oder nicht.

Meerschweinchen No. 14, ♂, 450 g.

4. VI. 1910. 0,1 ccm Pferdeserum ip.
29. VI. 1910. Gewicht 560 g.
5^{40} 3 ccm reiner Hammelblutkörperchen + 1,0 Ambozeptor ip. Gemisch vorher 10 Minuten im Brutschrank von 37°.
6^{40} 5 ccm Pferdeserum ip.

Resultat: Kein Symptom eines anaphylaktischen Anfalles. Vollkommen normales Verhalten der Körpertemperatur.

Temperaturtabelle.

Zeit der Messungen	Temperatur
5^{30}	38,2
6^{0}	38,2
6^{30}	38,2
7^{0}	38,2
7^{30}	38,8
8^{0}	38,5

Kontrolle.

Meerschweinchen No. 16, ♂, 450 g.

4. VI. 1910. 0,1 ccm Pferdeserum ip.
29. VI. 1910. Gewicht 560 g.
6^{40} 5 ccm Pferdeserum ip.

Resultat: Alle Symptome eines schwersten anaphylaktischen Anfalles. Nach 4 Stunden tot.

Temperatur.

Zeit der Messungen	Temperatur
5^{35}	38,5
6^{0}	38,5
6^{30}	38,5
7^{0}	37,2
7^{30}	—
8^{0}	—
8^{30}	—

(Das Zeichen „—“ bedeutet unter 35°.)

Ich nahm deshalb zwei Meerschweinchen, die zur selben Zeit, am 4. Juni, mit derselben Menge, 0,1 ccm, desselben frisch gewonnenen Pferdeserums intraperitoneal eingespritzt worden waren, die sich mithin am 29. Juni, 25 Tage nach der ersten Injektion, in derjenigen Zeitepoche befanden, die für die Auslösung des anaphylaktischen Anfalls die geeignetste war, und spritzte dem einen Tier (siehe die vorstehende Tabelle) zunächst eine Mischung von 3 ccm reiner Hammelblutkörperchen und 1 ccm Hammelblutambozeptor vom Titer 1:500,

nachdem die Mischung vorher 10 Minuten bei 37° gestanden hatte, intraperitoneal ein. Eine Stunde nach dieser Injektion erhielten beide Tiere 5 ccm frisch gewonnenen Pferdeserums intraperitoneal eingespritzt. Das Verhalten der Tiere war ein völlig verschiedenes. Das Meerschweinchen, das nur Pferdeserum erhalten hatte, zeigte das Bild eines typischen schweren anaphylaktischen Anfalles, dem es nach 4 Stunden erlag. Das andere Meerschweinchen, das das hämolytische System erhalten hatte, zeigte auch nicht die geringste Andeutung eines solchen. Es befand sich andauernd wohl, auch noch zu der Zeit, als das Kontrolltier bereits dem anaphylaktischen Anfall erlegen war und ebenso auch noch einige Stunden später am späten Abend und am nächsten Morgen. Die alle Viertelstunden ausgeführten rektalen Temperaturmessungen ließen, wie die Tabelle zeigt, den typischen Temperatursturz bei dem den anaphylaktischen Anfall erleidenden Tiere erkennen, während sie ein vollkommen normales Verhalten der Körpertemperatur des mit dem hämolytischen System vorbehandelten Tieres erwiesen.

Das Ergebnis dieses Versuches steht somit in vollem Einklang mit dem Choleraversuche. Durch die intraperitoneale Einspritzung eines hämolytischen Systems in solcher Menge, daß durch sie das Komplement vollkommen gebunden wird, ist der anaphylaktische Anfall vollkommen verhindert worden. Das Komplement ist mithin der ausschlaggebende Faktor für das Zustandekommen des anaphylaktischen Anfalles. Nur wenn das Komplement in der Bauchhöhle des Meerschweinchens vollständig verbraucht ist, bleibt nach der Reinjektion des Pferdeserums bei dem vorbehandelten Meerschweinchen der anaphylaktische Anfall vollständig aus. Sind auch nur kleine Mengen wirksamen Komplements vorhanden, so können zwar auch die äußeren typischen Erscheinungen des Anfalls: das Benagen der Pfoten, das Kratzen hinter dem Ohre, das Sichniederlegen, die mühsame Atmung, die Krämpfe fehlen, aber es kann doch noch zu einem Absinken der Temperatur kommen, das freilich nicht so tief ist wie der Absturz des den typischen anaphylaktischen Anfall erleidenden Tieres. Für diese Auffassung scheint mir der Ausfall der nachfolgenden Versuche zu sprechen.

Ein in der beschriebenen Weise sensibilisiertes Meerschweinchen erhielt statt 3 ccm reiner Hammelblutkörperchen nur 2 ccm vermischt mit 0,3 Hammelblutambozeptor vom Titer 1:1000 intraperitoneal eingespritzt und 1 Stunde später zugleich mit einem ebenso sensibilisierten Meerschweinchen 5,0 ccm Pferdeserum intraperitoneal. Bei dem Kontrolltiere setzten innerhalb weniger Minuten die typischen anaphylaktischen Erscheinungen ein. Der Anfall verlief äußerst schwer.

Meerschweinchen, ♂, 540 g.

4. VI. 1910. 0,1 ccm Pferdeserum ip.
30. VI. 1910. Gewicht 600 g.
9^{15} 2 ccm reiner Hammelblutkörperchen + 0,3 Ambozeptor (Titer 1:1000 ip. Gemisch vor der Injektion 10 Minuten im Brutschrank von 37°.
10^{15} 5 ccm Pferdeserum ip.

Resultat: Tier wohl und munter. Kein einziges sichtbares anaphylaktisches Symptom, aber deutlicher Temperatursturz.

Temperatur.

Zeit der Messung	Temperatur	Zeit der Messung	Temperatur
9^{15}	37,8	12^{25}	37,2
9^{30}	37,6	12^{50}	37,4
9^{45}	37,8	1^{00}	37,5
10^{30}	37,8	1^{15}	37,5
10^{40}	37,6	1^{25}	37,5
11^{05}	**35,2**	2^{00}	37,7
11^{45}	35,2	2^{30}	38,0

Kontrolle.

Meerschweinchen, ♂, 540 g.

4. IV. 1910. 0,1 ccm Pferdeserum ip.
30. VI. 1910. Gewicht 600 g.
10^{15} 5 ccm Perdeserum ip.

Resultat: Aeußerst schwere typische anaphylaktische Erscheinungen. Typischer Temperatursturz.

Temperatur.

Zeit der Messung	Temperatur	Zeit der Messung	Temperatur
9^{15}	38,0	12^{25}	—
9^{30}	38,0	12^{50}	—
10^{00}	38,0	1^{00}	—
10^{30}	38,0	1^{30}	—
10^{40}	37,8	2^{00}	—
11^{15}	—	2^{30}	—
11^{45}	—	3^{15}	—

Noch nach 6 Stunden lag das Meerschweinchen kalt und regungslos da. Das mit dem hämolytischen System vorbehandelte Tier zeigte gar keine anaphylaktischen Erscheinungen, nur saß es etwas stiller da wie sonst gesunde Meerschweinchen. Die alle Viertelstunden vorgenommenen Temperaturmessungen ergaben, wie die vorstehende Tabelle zeigt, den typischen Temperatursturz bis unter 35° (niedrigere Temperaturen waren mit dem Thermometer nicht mehr nachweisbar) bei dem anaphylaktischen Tiere. Bei dem anderen Tiere ließ sich ebenfalls ein langsames Absinken der Temperatur um fast 2° innerhalb der nächsten Stunden erkennen. Die Temperatur sank von 37,8 bis auf 35,2, stieg dann aber innerhalb der nächsten halben Stunde wieder auf 37,2 an, um dann schnell zur Anfangstemperatur zurückzukehren. Ich halte es sehr wohl für möglich, daß der auf die Einspritzung des Pferdeserums folgende Temperaturabfall ein abortiver anaphylaktischer Anfall gewesen ist, weil möglicherweise das Komplement durch die nicht ganz ausreichenden Mengen von Blutkörperchen und Ambozeptor nicht vollständig gebunden gewesen ist.

Durch weitere Versuche wird noch zu ermitteln sein, ob es möglich sein wird, durch mehr oder weniger vollständige Bindung des Komplements den anaphylaktischen Anfall experimentell schwächer oder stärker zu gestalten.

Das Ergebnis meiner Arbeit kann ich in folgende Sätze zusammenfassen:

1) Es ist möglich, durch Einspritzen von gewissen Mengen von Blutkörperchen und von diese Blutkörperchen auflösendem Serum das Komplement in der Bauchhöhle von Meerschweinchen vollständig zum Verschwinden zu bringen. Dieser vollständige Komplementverbrauch wird erzielt durch 3 ccm reiner Hammelblutkörperchen und 1,0 ccm Ambozeptor von dem Wirkungswert von mindestens 1:200.

2) Meerschweinchen, die in dieser Weise vorbehandelt sind, gehen, wenn ihnen 1 Stunde später ein Gemisch von Cholerabakterien und choleralytischem Serum in die Bauchhöhle eingespritzt wird, unter konstanter Zunahme der Cholerabakterien an der Infektion zugrunde, weil das Komple-

ment in ihrer Bauchhöhle durch das hämolytische System vollständig verbraucht wird und deshalb für das cholerabakterienauflösende System nicht mehr zur Verfügung steht.

3) Mit Pferdeserum vorbehandelte Meerschweinchen, denen 3 Wochen nach der ersten Injektion eine größere Menge. 5,0 ccm Pferdeserum, intraperitoneal injiziert wird, bekommen stets einen typischen anaphylaktischen Anfall. Spritzt man ihnen 1 Stunde vor der Reinjektion die zum Verbrauche des Komplements in der Bauchhöhle erforderliche Menge eines hämolytischen Systems ein, so bleibt nach der Injektion des Pferdeserums der anaphylaktische Anfall vollständig aus.

Damit ist erwiesen, daß das Komplement für das Zustandekommen des anaphylaktischen Anfalls der ausschlaggebende Faktor ist.

An dieser Stelle möchte ich nicht verfehlen, nochmals meinem lieben Vater für die freundliche Ueberlassung der Arbeit und für die mir allzeit entgegengebrachte Hilfe meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen. Auch meinen Schwager Scholz danke ich an dieser Stelle für die freundliche Unterstützung bei der Durchsicht der Korrekturen.

Literatur.

Doerr, E., Handbuch der Immunitätsforschung von Kraus und Levaditi.
Otto, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann.
Friedberger, Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 2 und 3.
Friedberger und Hartoch, Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 3, p. 581.
Friedemann, Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 2, p. 591.
Besredka, Annales de l'institut Pasteur, Bd. 23, 1909.
Doerr und Russ, Studien über Anaphylaxie. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 3.
Pfeiffer und Mita, Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 4.
Doerr und Moldovan, Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 5.
Mita, Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 5.
Sleeswijk, Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 5, Heft 5.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 3808

Lebenslauf.

Ich, Friedrich Karl Georg Loeffler, wurde geboren am 13. September 1885 zu Berlin als Sohn des jetzigen Universitätsprofessors Geheimen Medizinalrats Professor Dr. Loeffler. Ich besuchte das Gymnasium zu Greifswald, das ich 1905 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Mein erstes Semester studierte ich in Greifswald, wo ich auch zugleich meiner Militärpflicht als Einjährig-Freiwilliger bei dem Inf.-Reg. Prinz Moritz No. 42 genügte. Darauf studierte ich 2 Semester in Würzburg, die übrigen in Greifswald, wo ich 1907 mein Physikum und 1910 mein Staatsexamen bestand. Als Medizinalpraktikant war ich $2^1/_2$ Monate im Hygienischen Institut zu Greifswald tätig.

Meine Lehrer waren: in Würzburg: Stöhr, Sobotta, Tafel, Wien; in Greifswald: Bonnet, Auwers, Bleibtreu, Müller, Starke, Schütt, Peter, Kallius, Grawitz, Schulz, Ritter, Payr, Minkowski, Henkel, Loeffler, Forschbach, Allard, Römer, Schultze, Strübing, Peiper, Lange, Beumer, Steyrer, Löhlein, Hoffmann, Heller.